Lane Medical Library

Aus dem Physiologischen Institut (Prof. Dr. Höber)

Über die Harnsäureausscheidung durch die Froschniere

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von

Bernd Lueken
aus Kiel

KIEL 1933

Rektoratsjahr 1932/33.

Referent: Prof. Dr. **Höber.**

Zum Druck genehmigt:
Prof. Dr. **Külz.**

Über die Frage der Harnsäureausscheidung durch die Niere sind bisher fast ausschließlich *mikroskopische Untersuchungen* angestellt worden.

Ebstein und *Nicolaier*[1] injizierten Kaninchen in Piperazin gelöste Harnsäure intravenös, subcutan und intraperitoneal. An den Glomeruli sah man danach nirgends Harnsäure in den Kapselräumen; an den Tubuli und den Schleifen waren die Epithelien gequollen, häufig abgelöst und mit dem Harn weitergeschwemmt, im Inneren mit Harnsäure inkrustiert. Meist lagen ein oder mehrere kernartige Gebilde in den Epithelzellen, in denen auch Harnsäure abgelagert war, und die die Autoren für die mehr oder weniger abgestorbenen Kerne der Epithelzellen hielten, die mit Harnsäure inkrustiert seien. Außerdem lagen einzelne oder mehrere zu Sphärolithen auskrystallisierte Ablagerungen im Plasma der Zellen. *Ebstein* und *Nicolaier* unterschieden kleine derartige Epithelzellen mit einem Kern und größere mit mehreren Kernen und nannten sie kleine und große Uratzellen. Weiter abwärts in den Kanälchen fanden sie losgerissene und mit dem Harn abwärts geschwemmte solche Uratzellen und kleine und große Sphärolithe, die sich als kleine Konkremente harnsaurer Salze mit einem Eiweißgerüst erwiesen. Aus diesen Bildern machten sie sich folgende Vorstellungen: Die Harnsäure würde von den Epithelien der Tubuli contorti und der Schleifen teils gelöst — denn sie fanden im Harn der Tiere auch gelöste Urate — teils mit Eiweiß, also in Form von mit Plasmabestandteilen in das Lumen ausgestoßenen Mengen in das Lumen der Kanälchen sezerniert. Dabei gingen die Zellen teilweise oder ganz zugrunde, würden mit Harnsäure inkrustiert, die abgestorbenen Zellen (die „Uratzellen") zerfielen und dadurch würden die weiter abwärts gefundenen Konkremente, die Sphärolithe, aus ihnen frei. Die Nachuntersuchungen von *Sauer*[2] mit derselben Methodik und an den gleichen Tieren ergaben ebenfalls keine sichtbare Harnsäure in den Kapselräumen der Glomeruli, in den Tubuli contorti und den Schleifen feine Harnsäurekügelchen in den Epithelzellen selbst und saumartig an ihrer Oberfläche zum Kanälchenlumen. Diese Abscheidung faßt *Sauer* als physiologisches Zeichen des Sekretionsvorganges auf. Die von *Ebstein* und *Nicolaier* beschriebenen Uratzellen fand er nur ganz vereinzelt und hält sie für mit Harnsäure imprägnierte Zellen, die infolge einer Harnstauung in einzelnen Kanälchen durch weiter abwärts gelagerte Konkremente (die Sphärolithe) abgestorben seien. Auch *Aschoff*[3] fand mit der Methode von *Ebstein* und

Als 22. Mitteilung über die Harnbildung in der Froschniere aus dem Kieler Institut.

[1] *Ebstein* u. *Nicolaier*, Virchows Arch. **143** (1896).

[2] *Sauer*, Arch. mikrosk. Anat. **53** (1899).

[3] *Aschoff*, Verh. dtsch. path. Ges., 2. Tagung. München 1899.

Nicolaier in den Kapselräumen der Glomeruli keine Harnsäure, in den Tubuli contorti und den Schleifen die feinen Harnsäureablagerungen an den Säumen der Zellen, die auch *Sauer* beobachtete, vermißte aber die Harnsäurekügelchen im Zellinneren. Nur bei großen Harnsäuredosen fand er Schädigungen, beginnend mit Inkrustation eines Streifens Protoplasma an der Zellkuppe, während Kern und übriges Plasma noch ganz intakt waren, bis zur völligen Ausfüllung des ganzen Zelleibs mit Harnsäureablagerungen, während der Kern ganz zur Basis gedrängt oder verschwunden war und mehrere Sphärolithe im Innern lagen, die *Ebstein* und *Nicolaier* offenbar als Kerne der Uratzellen angesehen hatten. Er hält deswegen diese fortschreitende Inkrustation der Zellen bis zum ausgeprägten Bilde der „Uratzellen" für Zeichen der Ermüdung durch die große Harnsäuremenge, die das Kaninchen, das normalerweise nur wenig Harnsäure ausscheidet, eliminieren muß. Die Ablagerungen an der Epitheloberfläche hält er ebenso wie *Sauer* wegen ihrer Übereinstimmung mit den Bildern der Harnsäureausscheidung bei Vögeln und Reptilien für physiologische Zeichen der Sekretion. Die Sphärolithe entstehen nach *Sauer* und *Aschoff* größtenteils durch Wachstum der feinkörnigen Ablagerungen, zum ganz geringen Teil aus den aus den abgestorbenen Uratzellen freiwerdenden Sphärolithen. Auch *Eckert*[1] erhielt bei Hunden und Kaninchen Bilder, wie *Sauer* und *Aschoff*, besonders sah er wie *Aschoff* das Anwachsen der Konkrementmengen und der Zahl der Uratzellen mit der Harnsäuredosis. Für die Ansicht *Aschoffs*, daß die Harnsäure nicht die Zellen vergifte, sondern sie ermüde, sah er eine wesentliche Stütze in Versuchen, in denen durch Ureterabbindung, durch zeitweises Abklemmen eines größeren Arterienastes, durch Phosphor- oder Sublimatvergiftungen die Epithelzellen in abgestufter Weise immer stärker geschädigt wurden, aber keine stärkeren Inkrustationen der Zellen erschienen, vielmehr die Harnsäureablagerungen verschwanden. Das Säugetier kann nach ihm ebenso wie Vögel und Reptilien die Harnsäure außer gelöst auch geformt ausscheiden, wenn bei großem Harnsäureangebot eine beschleunigte Ausscheidung erforderlich ist. Es greift damit nach seiner Ansicht auf einen phylogenetisch älteren Mechanismus der Ausscheidung zurück.

Neuerdings hat *A. Schulz*[2] mit veränderter Methode das alte Thema wieder aufgegriffen, indem er an Stelle der giftigen Piperazinlösung die ungiftigen kolloidalen Harnsäurelösungen nach *Schade*[3] injizierte, ferner die Nieren statt mit absolutem Alkohol mit Pikrinsäure fixierte, wobei die Harnsäureablagerungen sehr viel besser erhalten bleiben. Er findet so am Kaninchen Harnsäureablagerungen in den Kapselräumen der Bowmanschen Kapsel, Säume an den Oberflächen der Epithelien der Hauptstücke und der dicken trüben Schleifenteile. Dabei sind die Zellen selbst abgeplattet und der Kern zur Basis gedrängt. In den dünnen und den dicken hellen Teilen der Schleifen sind Konkremente zu sehen, auch in den Sammelröhren liegen vereinzelte Sphärolithe. Uratzellen, die *Schulz* vereinzelt findet, hält er für frei im Lumen entstandene Konkremente.

Zusammenfassend kann man aus den mikroskopischen Untersuchungen folgende Ansicht über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Niere herleiten. Die von *Schulz* in den Kapselräumen der Glomeruli nachgewiesenen Ablagerungen können die von *v. Möllendorff*[4] und *Cushny*[5] vertretene Annahme stützen, daß Harnsäure durch die

[1] *Eckert*, Arch. f. exper. Path. **74** (1913).
[2] *A. Schulz*, Verh. dtsch. path. Ges. 16. Tagung, München **1931**.
[3] *Schade* u. *Boden*, Hoppe-Seylers Z. **83**, 347 (1913).
[4] *v. Möllendorff*, Handbuch der mikroskopischen Anatomie **7**. Berlin 1930.
[5] *Cushny*, Die Absonderung des Harns. Jena 1926.

Glomeruluskapsel in die Kanälchen übertritt. Im übrigen legen alle die angeführten Untersuchungen übereinstimmend fest, daß Hauptstücke und Schleifen die Orte sind, an denen irgendeine Arbeit an der Harnsäure geleistet wird. Die älteren Autoren halten ihre Befunde ohne weiteres für die Zeichen eines Sekretionsvorganges, sie diskutieren die Möglichkeit einer Rückresorption gar nicht. *Schulz* dagegen hebt ausdrücklich hervor, daß eine Entscheidung darüber nicht zu treffen sei, er hält eine Kombination von Rückresorption und Sekretion für eine mögliche Deutung seiner Befunde. Schon *v. Möllendorff* und *Cushny* haben die Rückresorption der Harnsäure erwogen, vor allem deshalb, weil die mikroskopischen Bilder des Harnsäure- und des Farbstofftransports einander ähneln und der Farbstofftransport nach *v. Möllendorff* als Resorption der von den Glomeruli aus in die Harnwege eingetretenen Farben aufzufassen sei; denn von den Glomeruli angefangen, speicherten die Wandungen der Harnkanälchen um so weniger Farbstoff, je weiter man sich von den Glomeruli entferne. Aber nach den neueren Befunden von *Schulz* stimmt die Harnsäureverteilung gar nicht mit der von *v. Möllendorff* für die Farbstoffe angegebenen überein; denn die Harnsäure liegt besonders reichlich in den Zellen der glomerulusfernen Abschnitte der Hauptstücke und in den Zellen der Schleifen. Man muß deshalb in der Tat *Schulz* darin zustimmen, daß *es nach den mikroskopischen Untersuchungen eine offene Frage bleibt, welchen Weg die Harnsäure durch die Niere geht.*

Nun sind ja alle Folgerungen aus den mikroskopischen Beobachtungen der Harnsäureausscheidung von vornherein mit dem Mangel behaftet, daß sie Ausscheidungen der Harnsäure in fester Form zur Voraussetzung haben, wie sie jedenfalls bei Fischen, Amphibien und Säugetieren nicht zur physiologischen Norm gehören und eine außergewöhnliche Überschwemmung mit Harnsäure erfordern. Weit zu bevorzugen ist deshalb die Verfolgung der Harnsäure mit chemischen Methoden, die auf die in Lösung befindliche Harnsäure angewandt werden. Diesen Weg haben *Gremels* und *Bodo*[1] beschritten, indem sie die ausgeschnittene Niere vom Hund in *Starlings* Herz-Lungen-Nieren-Präparat mit Blut durchströmten, dem Harnsäure zugesetzt wurde, und danach Nierensubstanz, Harn und Blut analysierten. *Gremels* und *Bodo* haben zwei Verfahren angewandt, um die Alternative Sekretion oder Rückresorption der Harnsäure zu entscheiden. Erstens haben sie den Druck des durchströmenden Blutes so weit erniedrigt, daß die Harnbildung versiegte, also keine Harnsäure mehr von den Glomeruli aus in die Harnwege eintreten konnte, und dann dem weiterhin durchströmenden Blut Harnsäure zugesetzt in der Erwartung, daß sie vielleicht von den Nierenepithelien aufgenommen und gespeichert würde; eine ana-

[1] *H. Gremels* u. *R. Bodo*, Proc. roy. Soc. Lond. B **100**, 336 (1926).

lytisch feststellbare Anreicherung würde dann für sekretorischen Transport beweisend sein. Die nach diesem Plan ausgeführten Versuche gaben aber keine klare Antwort. Dagegen glauben *Gremels* und *Bodo* mit einem zweiten Verfahren die gestellte Frage im Sinne der Sekretion entschieden zu haben. Nachdem sie eine Zeitlang mit Harnsäure angereichertes Blut durch die ausgeschnittene Niere hindurchgeleitet hatten, fügten sie weiter $^{m}/_{200}$ Natriumcyanid hinzu; nach etwa einer Viertelstunde schalteten sie wieder auf cyanidfreies Harnsäureblut um. In Experimenten der Art ergab sich, daß in der cyanidfreien Vorphase die Harnsäure im Harn etwa 10fach angereichert erscheint, während Cl in viel niedrigerer Konzentration auftritt als im Blut, so wie es seit *Starlings* Versuchen für die ausgeschnittene Hundeniere bekannt ist; in der Cyanidphase sinkt dann der Harnsäurewert des Harns stark herab, der Cl-Wert nähert sich dem des Blutes. Die Durchblutung bleibt angenähert konstant, die Harnmenge ebenfalls. *Gremels* und *Bodo* folgern daraus: Würde die Harnsäure durch Rückresorption von Wasser aus dem die Harnkanälchen passierenden Glomerulusfiltrat auf die hohe Konzentration eingeengt, wozu noch eine starke Cl-Rückresorption hinzukäme, dann müßte in der Cyanidphase die Harnmenge durch die Ausschaltung der Wasserrückresorption in den Tubuli stark zunehmen; denn nach ihrer Ansicht wird der rein physikalische Akt der Glomerulusfiltration von der Cyanidvergiftung nicht betroffen. Da die Harnmenge annähernd gleichbleibt, muß die Harnsäure von den Kanälchenwandungen sezerniert sein. Anders, wenn es sich, wie *Höber*[1] für die Froschniere bewiesen hat, beim Durchtritt von Lösung durch die Glomeruli um einen aktiven Transport handelt; bei der Froschniere, bei der es dank der bekannten Verhältnisse der Blutversorgung gelingt, den Glomeruli Gift zuzuführen, ohne gleichzeitig die hauptsächlich die osmotischen Arbeiten vollziehenden 2. Abschnitte der Kanälchen zu beeinträchtigen, kann man durch Cyanid von den Glomeruli her die Harnbildung fast, gelegentlich vollständig unterdrücken. Überträgt man diese an der Froschniere gewonnenen Erfahrungen auf die Säugerniere, dann kann die angenäherte Konstanz der Harnmenge in der Cyanidphase auch darauf zurückgeführt werden, daß verminderter Eintritt von Flüssigkeit von seiten der Glomeruli und verminderte Rückresorption von Wasser einander angenähert kompensieren. *Es bleibt also auch nach diesen Untersuchungen die Frage offen, welche Wege die Harnsäure beim Durchtritt durch die Niere einschlägt.*

Zur Entscheidung kann man gegenwärtig wohl nur gelangen, wenn man sich die doppelte Blutversorgung der Niere, wie sie beim Frosch vorhanden ist, zunutze macht.

[1] *Höber* u. *Mackuth*, Pflügers Arch. **216**, 420 (1927). Siehe dazu auch *Wohlenberg*, Ebenda **218**, 448 (1927) und *Höber* u. *Orzechowski*, Ebenda **226**, 164 (1930).

Wir sind nun bei unseren Versuchen von den vorher zitierten mikroskopischen Beobachtungen von *Schulz* ausgegangen, haben die intravenöse Injektion kolloidaler Harnsäure bei Fröschen von der V. abdominalis aus ausgeführt und die Nieren mit seinen Fixations- und Färbemethoden mikroskopisch untersucht. Als Beispiel geben wir das Protokoll Nr. 9.

Nr. 9. 13. V. 1931. Esculenta ♂.

Es werden 2 ccm einer nach der Vorschrift von *Schade* mit Lithiumhydroxyd hergestellten neutralen etwa 1proz. Harnsäurelösung in die Vena abdominalis eingespritzt. Nach $1^1/_2$ Stunden wird der Frosch getötet, die eine Niere in Pikrinsäure-Alkohol, die andere in Carnoy-Gemisch eingelegt. Nach einigen Tagen werden beide Nieren in Aceton fixiert und in Paraffin eingebettet. Das Carnoy-Präparat wird mit Pikrinsäure leicht angefärbt, das Pikrinsäure-Alkoholpräparat mit Methylenblau nach *Schulz* gefärbt. Im Carnoy-Präparat erscheinen die Zellen gelb, einzelne Strukturen sind nicht zu erkennen, nur die Kerne werden als etwas dunklere, bei starker Blende leicht schimmernde Ovale deutlich. Die Harnsäure sieht man in Form von schwarzen Pünktchen, die man im Polarisationsmikroskop sicher als Harnsäure bestimmen kann. In dem mit Methylenblau gefärbten Pikrinsäure-Alkoholpräparat sind die Zellen hellblau, die Zellgrenzen ganz gut zu unterscheiden, die Kerne etwas dunkler oder heller blau, an manchen Stellen nicht zu erkennen. Die Harnsäure ist von der Pikrinsäure gelb angefärbt, das Methylenblau macht die Färbung grün.

Das Carnoy-Präparat zeigt nun folgendes: Man sieht nirgends Harnsäure in den Kapselräumen der Glomeruli; in den Kanälchen und ihren Zellen findet sich nur in den 2. Abschnitten, also entfernt von der Seite der Glomeruli, Harnsäure, und zwar zeigen die Epithelien an mehreren Stellen feine Kügelchen im Innern der Zellen meist in der Nähe der Kerne, im Lumen liegen große Massen, teils feinkörnig, teils in Form von Sphärolithen; die Innenfläche der Kanälchen ist von einem Saum feinkörniger Harnsäure überzogen. Im Pikrinsäure-Alkoholpräparat findet man dasselbe noch deutlicher, d. h. ebenfalls keine Harnsäure in den Kapselräumen und Ablagerungen nur in den 2. Abschnitten; besonders schön sind die Säume an den Epitheloberflächen. Der Vergleich dieses Befundes mit den vorher beschriebenen Bildern am Säugetier zeigt die genaue Übereinstimmung der Bilder in den anatomisch gleichartig gebauten Abschnitten. Wichtig ist an dem Befund, daß *die sichtbaren Harnsäureablagerungen bei der Esculenta nur in den 2. Abschnitten, die den Glomeruli fernliegen, zu finden sind, dagegen nirgends in den in der Nähe der Glomeruli gelegenen 4. Abschnitten. Nur für die 2. Abschnitte wurde bisher eine sekretorische Funktion bewiesen, nämlich die Sekretion gewisser Farbstoffe*[1] *und die Sekretion von Harnstoff*[2].

[1] *Höber*, Klin. Wschr. **8**, 23 (1929) — *Scheminzky*, Pflügers Arch. **221**, 641 (1929) — *Liang*, Ebenda **222**, 271 (1929) — *Höber*, Ebenda **224**, 72 (1930) — *Orzechowski*, Ebenda **225**, 104 (1930).

[2] *Höber*, Pflügers Arch. **224**, 422 (1930).

Anschließend an diese mikroskopischen Untersuchungen wurden *Durchströmungsversuche an der isolierten Froschniere* ausgeführt.

Die Anordnung geschah wie bei den früheren Untersuchungen im Kieler Institut. Es wurden ausschließlich Esculentamännchen verwendet. Die Versuche wurden in den Monaten Juni, Juli und September ausgeführt. Zu der nach *Barkan, Brömser* und *Hahn* modifizierten Ringerlösung wurde die Harnsäure aus der nach der Vorschrift von *Schade* (siehe oben) mit Lithiumhydroxyd hergestellten Stammlösung von etwa 1 g% Harnsäure in kleinen Mengen zugesetzt, so daß die Durchströmungslösung 1—3 mg% Harnsäure enthielt. Die Harnsäure wurde bei jedem Versuch in der Durchströmungslösung und im Harn colorimetrisch nach der Methode von *Benedict* bestimmt. Außerdem wurde möglichst in jeder Harnprobe der Chlorgehalt nach der Methode von *Volhard* festgestellt, um danach die Arbeitsfähigkeit der Niere zu beurteilen. Der Säurefarbstoff Cyanol, der durch die Glomeruli in den Harn übertreten kann, durch die Wandungen der Tubuli aber nicht, wurde der von der Vena portae renalis aus das Gefäßgebiet der 2. Abschnitte durchströmenden Flüssigkeit zugesetzt, um anzuzeigen, ob während der einzelnen Versuchsphasen Flüssigkeit aus dem Gebiet der Vena portae renalis durch Kommunikationen zu den Glomeruli herüberlaufen konnte, und ob die Kanälchenwandungen der 2. Abschnitte ihre normale Durchlässigkeit behielten. Der arterielle Zufluß geschah unter einem Druck von 18 cm, der venöse bei 9 cm.

Wir haben uns nun für unsere Versuche die Frage der Harnsäureausscheidung unabhängig von jeder Theorie über die gesamte Nierenfunktion so formuliert: Auf Grund der bisherigen Erfahrungen kann man annehmen, daß der Ort einer Arbeit an der Harnsäure die Wandungen der Tubuli sind; *wird die Harnsäure von den Tubulis konzentriert, wenn sie ihnen nach ihrem Durchtritt durch die Glomeruli vom Innern der Kanälchen aus oder wenn sie ihnen von ihrem Capillargebiet aus angeboten wird?*

Dieser Fragestellung entsprechend wurde zunächst nur das Gefäßgebiet der Glomeruli durch die Arteria renalis mit Harnsäure-Ringerlösung durchströmt; durch das Gefäßgebiet der Tubuli floß von der Vena portae renalis aus nur die modifizierte Ringerlösung. Bei dieser Anordnung wurde die Harnsäure im Harn auf das *2 bis 2,5fache* der Ausgangskonzentration konzentriert. Floß dagegen durch das Gefäßgebiet der Glomeruli, die Arteria renalis, reine Ringerlösung, durch das Gefäßgebiet der Tubuli, die Vena portae renalis, die mit Harnsäure versetzte Lösung, so fanden wir die Harnsäure in zahlreichen Versuchen im Mittel auf das *10fache* konzentriert, die höchsten Konzentrierungen waren das *17,5* und das *22fache* der Ausgangskonzentration. Als Beispiele geben wir in Tab. 1 und 2 Auszüge aus einigen Protokollen.

In weiteren Versuchen schalteten wir die Tätigkeit der Tubuluszellen zeitweise aus oder hemmten sie, indem wir ihr Gefäßgebiet von der Vena portae renalis aus mit einer Lösung durchströmten, der $^{m}/_{1000}$ KCN zugesetzt war. Der Effekt der Vergiftung läßt sich dabei an der Rückresorption des Cl gut verfolgen, so daß die Möglichkeit,

Tabelle 1. *Harnsäurezuführung von der Art. renalis.*

	Zeit	Durchfluß ccm/Std.		Durchströmt mit		Farbe des Harns		Harnmenge ccm/Std.		Harnsäure mg%		Konzentrierung		NaCl %	
		Art.	Vene	Art.	Vene	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.
I.	1h 03′—1h 31′	80	120	R* + 2,6 mg% Harnsäure	R + 0,0003% Cyanol	farblos	farblos	1,72	1,72	6,0	6,2	2,30	2,38	0,216	0,265
II.	2h 01′—2h 15′	60	180	desgl.	desgl.	,,	,,	2,40	2,40	4,6	6,7	1,77	2,57	0,309	0,306
III.	11h 50′—1h 00′	90	95	R + 2,46 mg% Harnsäure	R + 0,00025% Cyanol	Spur blau	Spur blau	0,50	0,23	5,0	4,6	2,03	1,87	0,251	0,143
IV.	2h 07′—3h 00′	145	120	desgl.	desgl.	farblos	farblos	0,75	0,29	4,0	6,2	1,60	2,50	0,353	0,295

* Ringer-Lösung

Tabelle 2. *Harnsäurezuführung von der Vena portae renalis.*

	Zeit	Durchfluß ccm/Std.		Durchströmt mit		Farbe des Harns		Harnmenge ccm/Std.		Harnsäure mg%		Konzentrierung		NaCl %	
		Art.	Vene	Art.	Vene	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.
I.	10h 20′—12h 13′	10	145	Ringer	R + 2,32 mg% Harnsäure + 0,0003% Cyanol	farblos	farblos	0,125	0,054	26,2	20,8	11,25	8,5	0,242	—
II.	12h 13′—2h 40′	—	128	,,	desgl.	,,	,,	0,146	—	22,4	—	9,65	—	0,303	—
III.	5h 10′—5h 45′	100	70	,,	R + 2,36 mg% Harnsäure + 0,0003% Cyanol	,,	,,	1,00	0,80	24,0	20,4	10,17	8,6	0,318	0,277
IV.	1h 00′—3h 40′	28	25	,,	R + 0,83 mg% Harnsäure + 0,00025% Cyanol	—	,,	—	0,093	—	19,0	—	22,9	—	—

eine zu geringe oder zufällig nicht eingetretene Vergiftung könne das Resultat des Versuchs anfechtbar machen, ausgeschlossen ist. Wenn wir nun wieder die beiden verschiedenen Anordnungen anwandten, also zunächst nur das Gefäßgebiet der Glomeruli mit harnsäurehaltiger Ringerlösung durchströmten, in anderen Versuchen dagegen nur das Gefäßgebiet der Tubuli und dann die Tätigkeit der Tubuluszellen für eine Phase ausschalteten, so erhielten wir Resultate, wie sie an einigen Beispielen aus unserer Versuchsreihe in den Tab. 3, 4 und 5 demonstriert werden.

Tab. 3 zeigt: Die von der Arteria renalis an die Glomeruli herantretende Harnsäure wird in den Harn gelassen und von den Tubuli auf ungefähr das 2fache konzentriert. Mit Ausschaltung der Arbeit der Tubuluszellen durch die Vergiftung mit KCN fällt die Konzentrierung weg, die Harnsäure erscheint annähernd in der Ausgangskonzentration. Nach Abklingen der Vergiftung erscheint die ursprüngliche Konzentrierung wieder. Die Tab. 4 und 5 zeigen zunächst wieder, daß die Konzentrierung der Harnsäure, wenn sie den Tubuluszellen von ihrer Gefäßseite aus durch die Vena portae renalis angeboten wurde, bedeutend höher ist. Die Schädigung der Arbeit der Tubuluszellen durch die Vergiftung ruft entsprechend einen viel stärkeren Abfall der Konzentrierung hervor, in Nr. 25 links auf $^1/_6$, in Nr. 32 auf $^1/_3$, in anderen Versuchen, die aber nicht so gut reversibel waren, auf $^1/_8$ und weniger der Anfangskonzentrierung.

Bei Versuch Nr. 32, Tab. 5, zeigt der Harn der ersten Phase rechts eine eben erkennbare, links deutliche Blaufärbung durch Cyanol, wohl weil infolge des geringen Durchflusses durch die Arteria renalis in den Verbindungswegen zwischen der arteriellen und der portalen Seite der Druck von der arteriellen Seite her so gering war, daß Flüssigkeit von der venösen Seite aus herüberfließen konnte. Das ist in der folgenden Vergiftungsphase schon nicht mehr so, denn die Harnmengen bleiben gleich groß, steigen sogar auf der einen Seite an, während schon eine geringe Vergiftung der Glomeruli mit Cyanid die Sekretion regelmäßig sehr stark verlangsamt. Man darf also annehmen, daß kein KCN und dementsprechend auch keine Harnsäure an die Glomeruli in der Vergiftungsphase herangekommen ist. In der 3. Phase ist der Harn überdies auf beiden Seiten farblos.

Aus unseren Versuchen geht also hervor: *1. Die Harnsäure tritt durch die Glomeruli hindurch. 2. Wird die Harnsäure den Tubuluszellen nur vom Kanälcheninnern aus angeboten, so wird sie von ihnen auf das 2 bis 2,5fache konzentriert.* Diese Konzentrierung fällt bei Ausschaltung der Tubuluszellen durch Cyanid fort, tritt aber nach Abklingen der Vergiftung ganz oder teilweise wieder auf. Die Höhe der Konzentrierung entspricht etwa dem Betrage der Wasserrückresorption, die wir aus Versuchen erschließen können, in denen Stoffe, wie Cyanol oder Sulfat, die von der Blutseite her die Tubuluswandungen nicht durchdringen können, aber von den Glomeruli her eindringen, von der isolierten

Tabelle 3. *Nr. 28. 28. VII. 1931.*

Zeit	Durchfluß ccm/Std.		Durchströmt mit		Farbe des Harns		Harnmenge ccm/Std.		Harnsäure mg%		Konzentrierung		Konz. × Menge		NaCl %	
	Art.	Vene	Art.	Vene	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.
$1^h\,03'$—$1^h\,31'$	80	120	R + 2,6 mg% Harnsäure	R + 0,0003% Cyanol	farbl.	farbl.	1,72	1,72	6,0	6,2	2,3	2,38	4,06	4,1	0,216	02,65
$1^h\,31'$—$2^h\,01'$	100	150	desgl.	R + $^m/_{1000}$ KCN	—	—	2,4	1,72	2,9	3,6	1,11	1,38	2,7	2,4	0,426	0,382
$2^h\,01'$—$2^h\,15'$	60	180	,,	R + 0,0003% Cyanol	farbl.	farbl.	2,4	2,4	4,6	6,7	1,77	2,57	4,2	6,2	0,309	0,306

Tabelle 4. *Nr. 25. 15. VII. 1931.*

Zeit	Durchfluß ccm/Std.		Durchströmt mit		Farbe des Harns links	Harnmenge ccm/Std. links	Harnsäure mg% links	Konzentrierung links	Konz. × Menge links	NaCl % links
	Art.	Vene	Art.	Vene						
$11^h\,55'$—$12^h\,34'$	10	125	Ringer	R + 3,6 mg% Harnsäure + 0,0003% Cyanol	farbl.	0,48	34,0	9,44	4,53	0,064
$1^h\,13'$— $1^h\,50'$	35	110	,,	R + 3,6 mg% Harnsäure + $^m/_{1000}$ KCN	—	0,6	5,4	1,5	0,9	0,321
$2^h\,22'$— $3^h\,00'$	50	100	,,	R + 3,6 mg% Harnsäure + 0,0003% Cyanol	farbl.	0,6	8,0	2,22	1,332	0,263

Tabelle 5. *Nr. 32. 18. IX. 1931.*

Zeit	Durchfluß ccm/Std.		Durchströmt mit		Farbe des Harns		Harnmenge ccm/Std.		Harnsäure mg%		Konzentrierung		Konz. ×Menge		NaCl %	
	Art.	Vene	Art.	Vene	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.
$12^h\,34'$—$2^h\,28'$	3,3	100	Ringer	R + 1,02 mg% Harnsäure + 0,00025% Cyanol	Spur blau	blau	0,18	0,23	11,8	—	11,57	—	2,04	—	0,178	—
$2^h\,28'$—$4^h\,04'$	32,0	105	,,	R + 1,02 mg% Harnsäure + $^m/_{1000}$ KCN	—	—	0,22	0,25	3,8	5,0	3,72	4,9	0,8	1,2	0,336	0,321
$4^h\,04'$—$5^h\,00'$	30,0	100	,,	R + 1,02 mg% Harnsäure + 0,00025% Cyanol	farblos	farbl.	0,27	0,27	9,5	11,7	9,31	11,47	2,5	3,1	0,306	0,309

Froschniere auch 2- bis allerhöchstens 5fach konzentriert werden. *3. Wird die Harnsäure den Tubuluszellen von ihrer Gefäßseite aus angeboten, so wird sie von ihnen auf das 10- bis 20fache konzentriert.* Diese Konzentrierung wird durch Ausschaltung der Tubuluszellen mit Cyanid *erheblich stärker* geschädigt als im vorigen Fall; sie tritt nach Abklingen der Vergiftung ganz oder teilweise wieder auf. Die Harnsäure verhält sich also, wie beiläufig bemerkt sei, in unseren Versuchen ähnlich wie normalerweise beim Menschen, bei dem die zirkulierende Harnsäuremenge von 1 bis 3 mg% auch auf etwa den 10- bis 20fachen Betrag konzentriert wird.

Wir schließen aus unseren Versuchen: Die Harnsäure tritt durch die Glomeruli in den Harn und wird dann durch Wasserrückresorption etwas konzentriert. Durch die Tubuluszellen wird sie in den Harn *sezerniert* und dabei erheblich höher konzentriert.

Zusammenfassung.

1. Anatomisch einander entsprechende Teile der Froschniere und der Säugetierniere zeigen dasselbe mikroskopische Bild der Harnsäureausscheidung. Die Hauptstücke sind der hauptsächlichste Ort der Ablagerungen.

2. Harnsäure kann durch die Glomeruli in den Harn treten.

3. Die Konzentrierung der Harnsäure ist zum kleinen Teil eine Konzentrierung durch Rückresorption von Wasser, in der Hauptsache ist sie eine Sekretion durch die Epithelien der Hauptstücke.

4. Diese beiden Konzentrierungsarbeiten können mit Cyanid reversibel gehemmt werden.

Ich möchte auch an dieser Stelle Herrn Prof. *Schulz* und seiner Mitarbeiterin, Frl. *Schmidt*, vom hiesigen Pathologischen Institut für ihre freundliche Unterstützung bei den mikroskopischen Untersuchungen sowie ganz besonders Herrn Prof. *Höber* für die Anregung und die ständige liebenswürdige Hilfe bei der Ausführung dieser Arbeit herzlichst danken.

Lebenslauf

Ich, Bernd Lüder Lueken, wurde am 8. August 1908 als Sohn des Bürgermeisters Dr. Emil Lueken in Rüstringen in Oldenburg geboren. Von 1915 bis 1920 besuchte ich das Gymnasium in Wilhelmshaven, von 1920 bis 1927 das Gymnasium in Kiel, und bestand März 1927 die Reifeprüfung in Kiel. Ich studierte in Bonn, München, Wien und Kiel, bestand Ende Sommersemester 1929 die ärztliche Vorprüfung in Kiel und am 14. Dezember 1932 das Staatsexamen in Kiel.

*